



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①2 **Offenlegungsschrift**
①0 **DE 198 53 033 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 L 24/00
A 61 K 38/36

②1 Aktenzeichen: 198 53 033.1
②2 Anmeldetag: 18. 11. 1998
④3 Offenlegungstag: 25. 5. 2000

DE 198 53 033 A 1

⑦1 Anmelder:
Centeon Pharma GmbH, 35037 Marburg, DE

⑥2 Teil in: 198 61 158.7

⑦2 Erfinder:
Metzner, Hubert, Dr., 35041 Marburg, DE; Gronski,
Peter, Dr., 35041 Marburg, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:

DE	37 34 923 C1
DE	196 17 369 A1
EP	04 87 713 B1
= DE	691 21 528 T2
EP	08 56 317 A1
EP	08 55 667 A1
EP	05 92 242 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Stabilisierte Proteinzubereitung für einen Gewebekleber

⑤7 Es werden stabilisierte, im wesentlichen Fibrinogenfreie und im flüssigen Zustand lagerfähige Protein-Zubereitungen beschrieben, die ein Faktor XIII-Konzentrat enthalten, dem neben einem Salz einer organischen Di- oder Tricarbonsäure, insbesondere der Zitronensäure, weitere übliche Stabilisatoren für Faktor XIII-Zubereitungen zugesetzt sind. Es werden außerdem stabilisierte, flüssige oder tiefgefrorene Fibrinogenzubereitungen beschrieben, wobei die tiefgefrorenen Zubereitungen nach dem Auftauen für mehr als vier Wochen stabil bleiben. Die Faktor XIII-Zubereitung und die Fibrinogen-Zubereitung können nach Vermischung zusammen mit einer Thrombinzubereitung als Gewebekleber eingesetzt werden. Beschrieben wird auch eine zur gemeinsamen Anwendung vorbereitete Verpackungseinheit, die den stabilisierten Faktor

tende Lösung, getrennt voneinander, mit einem Stabilisierungsmittel versetzen und nach dem Gefrieren und Wiederauftauen der Proteinzubereitungen, ohne daß dabei ein Wirkungsverlust des Faktors XIII oder des Fibrinogens feststellbar ist. Bei einer Temperatur von unter 10°C ist eine Lagerfähigkeit bis zu einem Jahr gewährleistet.

Aventis Behring GmbH Intellectual Property/Legal	
Abt.:	Ma 1186 DE
WV.:	Ed. 186 DE
31. Mai 2000	
LP	OK
MS	OK

Dr. Metzner

1998/2017

AVENTIS BEHRING

16 Juni 2000

LDV

DE 198 53 033

Gegenstand der Erfindung sind stabilisierte Proteinzubereitungen für einen Gewebekleber oder für parenteral applizierbare Präparate, die bei der Lagerung im flüssigen Zustand oder nach Lagerung im gefrorenen Zustand beim Wiederauftauen und ggf. bei weiterer Lagerung im flüssigen Zustand keinen Wirkungsverlust zeigen.

Es ist bekannt, dass zur Verbindung menschlicher oder tierischer Gewebe Gewebekleber eingesetzt werden, die u. a. aus den Hauptkomponenten Fibrinogen, Faktor XIII und Thrombin bestehen. Diese Proteinpräparate bedürfen einer sorgfältigen Stabilisierung, damit ihre volle Wirkung und ihre Anwendungseigenschaften bis zu ihrem chirurgischen Einsatz bei der Gewebeklebung erhalten bleiben.

Die Gewebeklebung ist eine Methode, die schon zu Beginn dieses Jahrhunderts und danach immer wieder beschrieben wurde (S. Bergel: Über Wirkungen des Fibrins. Dtsch. med. Wschr. 35 : 663-5 (1909); E. P. Cronkite, E. L. Lozner, J. M. Deaver: Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. JAMA 124 : 976-8 (1944); H. Matras; H. P. Dinges, H. Lassmann, B. Mammoli, Wr. med. Wschr. 37 : 517 (1972); H. Matras, H. P. Dinges, H. Lassmann, B. Mammoli: J. max. fac. Surg. 1 : 37 (1973); H. Matras, F. Braun, H. Lassmann, H. P. Ammerer, B. Mammoli: Plasma clot welding of nerves (experimental report) J. max. fac. Surg. 1 : 236-4 (1973); H. Kuderna, H. Matras. Wiener klin. Wschr. 87 : 495-496 (1975)). Während anfangs noch Plasma oder Fibrinogen als Pulver eingesetzt wurden, wurde später gereinigtes Fibrinogen zum Beispiel in der Form von Kryopräzipitat verwendet.

Mit der kommerziellen Herstellung von Fibrinogen- und Thrombin-Konzentraten seit den siebziger Jahren hat die Gewebeklebung erheblich an Bedeutung gewonnen und wird heute beispielsweise zur Nahtunterstützung, lokalen Hämostase, Versiegelung von Körperhöhlen zur Vermeidung von Liquorverlust sowie zur Wundversorgung eingesetzt. Die Gewebeklebung ist eine physiologische Methode und hat deshalb bezüglich ihrer Verträglichkeit und der Abbaubarkeit der Kleberkomponenten Vorteile gegenüber synthetischen Klebern.

Kommerziell verfügbar sind Gewebekleber entweder als Lyophilisate oder als eingefrorene Präparate. Nach der Rekonstitution bzw. nach dem Auftauen sind die Produkte jedoch nur wenige Tage in Lösung stabil, da bei hochkonzentrierten Fibrinogenlösungen eine Aggregation und somit eine Viskositätssteigerung oder eine proteolytische Inaktivierung erfolgt, die eine weitere Anwendung unmöglich macht.

Auch die bislang in der Literatur beschriebenen Gewebekleber bestehen in der Regel aus eingefrorenen oder gefriertrockneten Komponenten, die vor der Verwendung aufgetaut oder aufgelöst werden müssen. Um die Verarbeitung, die Löslichkeit, das Auftauen oder die Stabilität des Fibrinogenkonzentrats zu verbessern, ist im europäischen Patent 0 085 923, in der deutschen Patentanmeldung 196 17 369 und in der europäischen Patentanmeldung 0 856 317 der Einsatz von chaotropen Agentien oder generell die Löslichkeit von Proteinen verbessernden Zusätzen wie Arginin oder Harnstoff oder ihren Derivaten oder Derivaten von Benzol, Imidazol, Pyrazol, Furan, Thiazol und Purin beschrieben worden. Unter chaotropen Agentien sind hier solche Agentien zu verstehen, die die Wechselwirkung von Proteinen oder Teilen davon reduzieren bzw. destabilisieren und somit deren Aggregationstendenz verringern. Dabei ist von Bedeutung, die Stabilität der Einzelkomponenten wie Fibrinogen und Faktor XIII auch in Anwesenheit dieser chaotropen Agentien und unter den gewählten Bedingungen zu gewährleisten. Dies ist bei gefrorenen und nach dem Auftauen noch für mehrere Wochen und Monate flüssig zu lagernden Fibrinogenkonzentraten bisher noch nicht gelungen.

Sowohl bei der Flüssiglagerung, besonders aber auch bei der Lagerung im gefrorenen Zustand ist bei den hierfür beschriebenen Formulierungen der Verlust an F XIII-Aktivität so hoch, dass der F XIII-Gehalt in Anwesenheit wirksamer Mengen chaotroper Agentien oft nach wenigen Wochen oder Monaten deutlich abfällt, teilweise bis unter die Nachweisgrenze.

Bei Formulierungen entsprechend der europäischen Patentanmeldung 0 856 317 hat sich gezeigt, dass Tranexamsäure (AMCA), besonders auch in Anwesenheit von chaotropen Agentien wie zum Beispiel Arginin bzw. von anorganischen Salzen, den F XIII-Gehalt im Verlaufe der Lagerung bei -20°C deutlich reduziert (Tab. 1, Ansatz 1). Somit sind diese Formulierungen in Hinblick auf die gleichzeitige Stabilität von Fibrinogen und F XIII als nicht-stabil zu bezeichnen. Auch im Falle von Formulierungen entsprechend DE 196 17 369 zeigen sich Probleme beim Erhalt der F XIII-Aktivität (siehe Tab. 1, Ansatz 2).

Aus der europäischen Patentschrift 0 487 713 ist außerdem ein biologischer Kleber für menschliche oder tierische Gewebe bekannt, der in flüssiger Form bei niedriger Temperatur stabilisiert ist. Dies ist dadurch möglich, dass die Fibrinogen enthaltende Zubereitung mindestens ein chaotropes Agens in einer Konzentration zwischen etwa 0,3 M und 1 M enthält und der Kleber bei einer Lagertemperatur von 2 bis 10°C flüssig ist.

Typischerweise enthält ein solches Fibrinogenkonzentrat etwa 4 mM Tri-Natriumcitrat, 240 mM NaCl, 80 mM ϵ -Aminocapronsäure (EACA), 240 mM Glycin, 1% Polysorbat, 0,6 g/l Natriumcaprolat, 0,5 M Harnstoff ggf. 2.000 KIE/ml Aprotinin und einen pH 7,5. Die Stabilität wurde bereits nach 1 Monat bewertet, was für ein therapeutisches Präparat sehr kurz ist. Die F XIII-Aktivität wurde dabei nicht bestimmt. J. Chabbat et al. berichteten auch von einem Fibrinogenkonzentrat, das bei 4°C über 6 Monate im flüssigen Zustand stabil ist (J. Chabbat, M. Tellier, P. Porte und M. Steinbuch: Properties of a new fibrin glue stable in liquid state. Thromb. Res. 76 : 525-533 (1994)). Dieses Konzentrat enthielt als chaotrope Zusätze 0,5 M Harnstoff oder 5% Arginin neben anderen Formulierungsbestandteilen, typischerweise 60 mM NaCl, 20 mM EACA und 60 mM Glycin. Allerdings wurde auch hier nicht der F XIII-Gehalt getestet.

Diese in der europäischen Patentschrift 0 487 713 und in der Literatur beschriebenen, flüssigen Formulierungen zeichnen sich dadurch aus, daß die Aggregation (Polymerisation) und somit die Viskositätssteigerung der konzentrierten Fibrinogenkomponente bei Kühlschranktemperatur verhindert oder reduziert wird. Allerdings wird Faktor XIII, ein wesentlicher Bestandteil von Fibrinogenkonzentraten für Fibrinkleber, unter diesen Bedingungen mehr oder weniger stark inaktiviert. Bei den für eine Lagerung im gekühlten Zustand entsprechend der europäischen Patentschrift 0 487 713 bzw. der verwandten Publikation von Chabbat et al. [J. Chabbat, M. Tellier, P. Porte und M. Steinbuch: Properties of a new fibrin glue stable in liquid state. Thromb. Res. 76 : 525-533 (1994)] vorgesehenen Formulierungen stellt die Instabilität von F XIII dementsprechend ein wesentliches Problem dar, das auch durch die vorgeschlagenen Formulierungen nicht gelöst wird (siehe Tabelle 1, Ansätze 3-4). Weiterhin liegt der Gehalt an chaotropen Agentien mit 0,3 bis 1,0 M/l relativ hoch,

was geringere Konzentrationen chaotroper Agentien wünschenswert erscheinen läßt ($<0,3$ M/I).

Es lässt sich also feststellen, dass bei der Untersuchung der Stabilität von Fibrinogen/Faktor XIII-Zubereitungen sowie der Viskosität verschiedener beschriebener Fibrinogen/F XIII-Zubereitungen im gekühlten Zustand (0 bis 10°C) oder im gefrorenen Zustand mit anschließender Lagerung im gekühlten Zustand (0 bis 10°C) gefunden wurde, dass die bislang bekannten Formulierungen zu keinen stabilen Protein-Zubereitungen führen. Entweder Fibrinogen oder Faktor XIII zeigen im Laufe der Lagerzeit erhebliche Aktivitätsverminderungen oder die Selbstaggregation von Fibrinogen führt zu einem hochviskosen, nicht mehr applizierbaren Material (siehe Tab. 1, Ansätze 1 bis 4).

Es stellte sich deshalb die Aufgabe, eine flüssige oder gefrorene Proteinzubereitung zu entwickeln, in der Fibrinogen und/oder Faktor XIII ohne Wirkungsverlust stabilisiert sind und zwar auch dann, wenn diese Zubereitungen eingefroren und anschließend zur weiteren Lagerung bzw. Verwendung erneut aufgetaut werden.

Gelöst wird diese Aufgabe durch stabilisierte Proteinzubereitungen, die gegenüber dem Stand der Technik den Vorteil haben, dass nicht nur Fibrinogen, sondern auch F XIII stabilisiert wird und dass der Gehalt an chaotropen Reagentien reduziert werden kann.

Dies erfolgt dadurch, dass bei eingefrorenen und nach dem Auftauen noch mehrere Wochen oder Monate stabilen Präparaten ein chaotropes Agens entsprechend der hier gegebenen Definition zur Vermeidung der Fibrinogen-Aggregation eingesetzt wird, dass die Konzentration anorganischer Salze reduziert wird und dass ggf. ein Antifibrinolytikum sowie weitere übliche Proteindestabilisatoren verwendet werden. Ein hierfür eingesetztes Fibrinogenpräparat kann dabei noch aus dem Ausgangsmaterial stammenden Faktor XIII und noch weitere Plasmaproteine wie zum Beispiel Fibronectin und den von Willebrand-Faktor (vWF) enthalten.

Als Antifibrinolytikum werden Lysin oder ϵ -Aminocapronsäure (EACA) oder p -Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) oder deren physiologisch unbedenkliche Salze eingesetzt. Bei Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Antifibrinolytika hat sich gezeigt, dass Lysin oder EACA die F XIII-Aktivität nicht negativ beeinflussen, während bei Tranexamsäure dies der Fall ist. Besonders bei eingefrorenen, aber auch bei flüssig gelagerten Fibrinogen/F XIII-Mischungen ist deshalb die Verwendung von EACA oder Lysin der Verwendung von AMCA vorzuziehen. Als weitere Stabilisatoren für F XIII können Natrium-Citrat, Aminosäuren und Zucker eingesetzt werden.

An Stelle der vorstehend beschriebenen Proteinzubereitungen, die sowohl Faktor XIII als auch Fibrinogen mit ihren jeweiligen Stabilisatoren enthalten, ist es auch möglich und aus Gründen der besseren Stabilität sogar vorzuziehen, beide Konzentrate getrennt voneinander aufzubewahren und erst unmittelbar vor der Anwendung als Gewebekleber zusammen mit der thrombinhaltigen Zubereitung zu vermischen. Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch ein Gewebekleber, der aus der den stabilisierten Faktor XIII enthaltenden Lösung, einer das stabilisierte Fibrinogen enthaltenden Lösung sowie einer Thrombin enthaltenden Lösung besteht, die getrennt voneinander in einer zur gemeinsamen Anwendung vorbereiteten Verpackungseinheit bereitgestellt werden. Dies hat auch den weiteren Vorteil, dass bei Bedarf das Verhältnis von Faktor XIII und Fibrinogen der jeweiligen Situation angepasst werden kann.

A) Gefrorene Konzentrate, die auch im flüssigen Zustand noch mehrere Wochen/Monate bei 0 bis 10°C gelagert werden können (siehe Tabellen 1 und 2)

Stabile, gefrorene Fibrinogenkonzentrate sind bekannt und beschrieben, wobei deren Stabilität nach dem Auftauen aber auf wenige Tage begrenzt ist. Die beschränkte Haltbarkeit des Fibrinogenkonzentrats ist u. a. darauf zurückzuführen, dass die Viskosität durch Aggregation des Fibrinogens alsbald ansteigt. Zwar kann eine niedrige Viskosität durch den Zusatz von aggregationsverhindernden, also chaotropen Verbindungen im flüssigen Zustand erhalten werden. Diese Agentien haben aber den Nachteil, dass sie im gefrorenen Zustand (zum Beispiel bei -20°C) zu einem Abfall der Faktor XIII-Aktivität führen. Der Verlust an F XIII-Aktivität tritt dabei umso schneller ein, je höher die Konzentration an chaotropen Agentien ist.

Bei der Entwicklung der erfindungsgemäßen stabilisierten Proteinzubereitungen hat sich nun gezeigt, daß nicht jedes chaotrope Agens die Stabilität des Faktor XIII gleichermaßen vermindert und dass vor allem auch die anderen erfindungsgemäß zuzusetzenden Additive von erheblichem Einfluß auf die Faktor XIII-Stabilität und auf die von der Fibrinogenaggregation beeinflusste Viskosität sind. So ist Arginin bei gleicher Molarität wesentlich effektiver beim Verhindern der Fibrinogenpolymerisation bzw. Aggregation als Harnstoff. Außerdem wirken sich anti-fibrinolytische Zusätze wie die s -Aminocapronsäure (EACA), die ϵ -Aminomethylcyclohexancarbonsäure (AMCA) oder die p -Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze auf die Fibrinogenaggregation und die F XIII-Stabilität aus. Besonders AMCA wirkt sich hier negativ auf die F XIII-Aktivität bei Lagerung im gefrorenen (aber auch im flüssigen) Zustand aus. Ausserdem wurde gefunden, daß die F XIII-Aktivität bei gefrorenen Protein-Konzentraten in Anwesenheit bestimmter Konzentrationen chaotroper Agentien nicht vermindert wird, wenn auf den in derartigen Zubereitungen bisher üblichen Zusatz anorganischer Salze ganz oder weitgehend verzichtet wird. So wurde erfindungsgemäß eine Zubereitung entwickelt, in der Fibrinogen nach dem Einfrieren und Wiederauftauen für mindestens mehrere Wochen oder sogar Monate flüssig bleibt, wenn diese Formulierung als eine die Fibrinogenaggregation verbinde oder

in einer Menge von bis zu ca. 0,25 M, insbesondere von 0,1 bis 0,20 M haben sich bewährt. Außerdem können anorganische Salze in Konzentrationen von weniger als 100 mMol/l, insbesondere von weniger als 50 mMol/l zugesetzt sein.

In einer derartigen Zubereitung bleibt sowohl das Fibrinogen als auch der Faktor XIII sowohl bei der Lagerung im gefrorenen als auch im flüssigen Zustand mindestens mehrere Wochen/Monate stabil. Die Stabilität kann noch weiter erhöht werden, wenn andere übliche Komponenten wie zum Beispiel Salze der Zitronensäure oder der Milchsäure oder eine oder mehrere Aminosäuren oder ein Mono- oder Disaccharid oder ein Zuckeralkohol oder eine ihrer Mischungen zugesetzt werden. Bei diesen Zusammensetzungen kann die erfindungsgemäße Zubereitung wieder eingefroren und aufgetaut werden sowie nach Rekonstitution eines Fibrinkleberlyophilisates wieder eingefroren und im gefrorenen Zustand als stabiles Fibrinogen/F XIII-Präparat gelagert werden. Da das Wiedereinfrieren bei den handelsüblichen, für einen Ge-

webekleber benötigten Proteinzubereitungen nicht möglich ist, zeigt sich hierin ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Formulierungen. Diese Eigenschaft erleichtert den Umgang mit Lyophilisaten nach dem Rekonstituieren oder von gefroren gelagerten Präparaten, falls nicht die gesamte Menge auf einmal verbraucht werden kann.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der verwendeten Proteinlösungen für die Untersuchung der Stabilitäten, als Ausgangsmaterialien sind zum Beispiel aber auch Fibrinogen, F XIII oder Thrombin aus rekombinanter Herstellung einsetzbar:

Beispiel 1

Ein Fibrinogenkonzentrat wurde aus Kryopräzipitat durch Fällung, $\text{Al}(\text{OH})_3$ Adsorption, Virusinaktivierung und weitere Fällung hergestellt [siehe P. Fuhge, P. Gratz, H. Geiger. Moderne Methoden zur Herstellung von Gerinnungstherapeutika. Behring Inst. Mitt. 79 : 164-176, (1986)]. Das Fibrinogenkonzentrat wurde durch Diafiltration und anschließende Ankonzentrierung auf die jeweilige Zusammensetzung sowie auf eine Fibrinogen-Endkonzentration von mehr als 15 mg/ml, bevorzugt auf mehr als 40 mg/ml eingestellt. Die Stabilität dieser Fibrinogen-Präparate wurde in Anwesenheit von 0,05% Natriumazid durch Lagerung bei der jeweiligen Temperatur und Prüfung relevanter Analysenparameter wie gerinnbarem Fibrinogen, F XIII-Aktivität, Viskosität, Proteinabbau durch SDS-PAGE etc. bestimmt.

Beispiel 2

Gereinigter Faktor XIII wurde aus einer F XIII-haltigen Plasmafraktion (Cohn-Fraktion I) hergestellt (H. E. Karges und R. Rapp: Production and virus safety of human F XIII concentrates. in: Factor XIII, eds. J. McDonagh, R. Seitz, R. Egbring, Schattauer, Stuttgart/New York (1993), S. 66-76). Diese F XIII-Lösung wurde nach Dialyse oder Diafiltration und ggf. Ultrafiltration mit den zu testenden Stabilisatoren versetzt und nach Sterilfiltration bei verschiedenen Temperaturen gelagert oder zur Aufstockung von Fibrinogenkonzentraten verwendet.

Beispiel 3

Wie in Beispiel 1 wurde ein Fibrinogenkonzentrat hergestellt und der F XIII-Gehalt durch Zugabe einer Faktor XIII-Lösung aufgestockt. Durch anschließende Dialyse und Ankonzentrierung wurden die für die Stabilitätsuntersuchung verwendeten Zubereitungen hergestellt. Zur Verhinderung von Bakterienwachstum enthielten die Ansätze noch 0,05% Natriumazid oder wurden mit 0,2µm Filtern sterilfiltriert.

Beispiel 4

Das lyophilisierte Fibrinogenkonzentrat eines kommerziellen Fibrinklebers (Berioplast P) wurde in Wasser für Injektionszwecke oder in Aprotinin-Lösung auf einen Fibrinogengehalt von >15 mg/ml, bevorzugt auf >40 mg/ml rekonstituiert und gegen Mischungen unterschiedlicher Zusätze dialysiert. In Anwesenheit von 0,05% NaN_3 zur Vermeidung von Bakterienwachstum wurden die Fibrinogen/F XIII-Konzentrate gelagert und ihre Stabilität nach verschiedenen Zeiten bestimmt.

Beispiel 5

Aus Kryopräzipitat mit nachfolgender $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Adsorption wurde ein Fibrinogenkonzentrat hergestellt, dessen F XIII-Konzentration ggf. durch Zugabe von gereinigtem F XIII aufgestockt wurde. Dieses Konzentrat wurde durch Diafiltration und anschließende Ankonzentrierung auf die jeweilige Zusammensetzung sowie auf eine Fibrinogen-Endkonzentration von mehr als 15 mg/ml, bevorzugt auf mehr als 40 mg/ml eingestellt. Zur Überprüfung der Lagerstabilität wurde in Anwesenheit von 0,05% Natriumazid gelagert.

Die Stabilität von entsprechend Beispiel 1 bis 5 hergestellten Fibrinogen-, F XIII- sowie Fibrinogen-/F XIII-Präparaten wurde durch Lagerung bei der jeweiligen Temperatur und Testung relevanter Analysenparameter bestimmt. Ergebnisse dieser Testungen sind in Tabelle 1 bis 3 aufgeführt.

B) Flüssig gelagerte Konzentrate enthaltend Fibrinogen- oder Fibrinogen/Faktor XIII-Konzentrat (siehe Tabellen 1 und 2)

Auch bei flüssigen Fibrinogen-Konzentraten, die nicht eingefroren, sondern nur im gekühlten Zustand bei ca. 0 bis 10°C gelagert werden, muß die Aggregation und somit die Viskositätssteigerung durch den Zusatz von chaotropen Agentien verhindert werden. Im Allgemeinen fällt dadurch die Faktor XIII-Aktivität mehr oder weniger stark ab. Es wurde nun gefunden, dass die Fibrinogenaggregation verhindert oder vermindert werden kann, ohne dass dieser Nachteil beobachtet wird, wenn die chaotrope Substanz in einer Menge von weniger als 0,28 Mol/l eingesetzt wird. Als geeignete chaotrope Substanzen haben sich vor allem Arginin, Guanidin, Harnstoff, Citrullin, Nicotinamid und ihre Mischungen erwiesen, wenn sie in der vorstehend genannten Menge eingesetzt werden. Vorteilhaft ist es weiterhin, der Zubereitung noch ein Antifibrinolytikum zuzusetzen, wobei vor allem Aprotinin, Lysin, ϵ -Aminocapronsäure (EACA), p -Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze oder Derivate in Betracht kommen.

Zur Erhöhung der Stabilität der Fibrinogenzubereitung empfiehlt sich außerdem der Zusatz eines Stabilisators. Hierfür eignen sich physiologisch verträgliche Salze organischer Carbonsäuren, insbesondere der Zitronensäure oder der Milchsäure oder eine oder mehrere Aminosäuren oder ein Mono- oder Disaccharid oder Zuckeralkohole ganz besonders. Damit ist es möglich, in Fibrinogenkonzentraten mit einem Fibrinogengehalt von mehr als 15 mg/ml, insbesondere von mehr als 40 mg/ml, beim Einsatz von chaotropen Agentien bis zu einer Menge von 0,28 M gute Stabilitäten zu erzielen.

Werden jedoch Mischungen von Fibrinogen und Faktor XIII hergestellt, dann sichert die gleichzeitige Anwesenheit von chaotropen Agentien und den obengenannten Zusätzen oder Mischungen, dass die Zubereitungen hohe Stabilitäts-
werte sowohl für Fibrinogen als auch für F XIII erreichen. Durch Zusatz von Zuckern wie zum Beispiel Saccharose und/
oder Aminosäuren wie Histidin kann die Aggregation von Fibrinogen soweit reduziert werden, dass der Gehalt an chaot-
ropen Agentien verringert werden kann, was dem Erhalt der Stabilität von F XIII sowie der Verträglichkeit in vitro ent-
gegenkommt.

Diese Mischung aus Fibrinogen und F XIII kann zusammen mit einer Thrombin enthaltenden Zubereitung in einer zur
gemeinsamen Anwendung als Gewebekleber vorgesehenen Verpackungseinheit bereitgestellt werden.

Außerdem können die erfindungsgemäß stabilisierten F XIII und Fibrinogenzubereitungen auch als Einzelkomponen-
ten parenteral oder topisch zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden.

C) Flüssige Konzentrate mit getrennter Aufbewahrung von Fibrinogen und F XIII (siehe Tabellen 1-3)

Es hat sich gezeigt, dass die Stabilität einer flüssigen, Fibrinogen und F XIII enthaltenden Zubereitung weiter verbes-
sert werden kann, wenn Fibrinogen und Faktor XIII getrennt aufbewahrt und erst unmittelbar vor bzw. während der An-
wendung miteinander gemischt werden. In diesem Falle wird das F XIII-Konzentrat unabhängig von Fibrinogen stabili-
siert. Wie sich gezeigt hat, kann die im wesentlichen fibrinogenfreie Faktor XIII-Zubereitung durch Zusatz eines physio-
logisch verträglichen Salzes einer organischen Di- oder Tricarbonsäure, insbesondere der Zitronensäure und den Zusatz
weiterer üblicher Stabilisatoren für F XIII in einer Menge von bis zu 5 Gewichtsprozent sowie Mischungen davon für die
Lagerung im flüssigen Zustand bei 0 bis 10°C oder 20 bis 25°C stabilisiert werden (siehe Tabelle 3). Als übliche Stabi-
lisatoren für F XIII werden Mono- oder Disaccharide oder Zuckeralkohole und Aminosäuren aus der Gruppe Glycin,
Glycylglycin, Alanin, Cystein, Histidin, Glutamin oder physiologisch verträgliche Salze der Glutaminsäure oder der As-
paraginsäure oder ihre Mischungen vorteilhaft eingesetzt. Weiterhin können ggf. Zusätze zur Regelung der Osmolarität
wie anorganische Salze oder andere übliche Stabilisatoren für F XIII zugesetzt werden. Das Fibrinogenkonzentrat wird,
wie bereits oben erwähnt, stabilisiert.

Die getrennte Lagerung von Faktor XIII und Fibrinogen-Zubereitungen bei 0 bis 10°C, die jeweils mit spezifischen
Stabilisatoren versehen sind, erlaubt die Herstellung eines Fibrinklebers, der aus drei flüssigen, stabilen Komponenten,
nämlich dem Fibrinogenkonzentrat, F XIII-Konzentrat und dem Thrombin-Konzentrat besteht. In dieser Form sind die
Komponenten über lange Zeit haltbar und behalten ihre Aktivität bis sie unmittelbar vor oder während der Anwendung
als Gewebekleber miteinander gemischt werden. Die hier angegebenen Formulierungen erlauben auch das Einfrieren der
einzelnen Komponenten ohne signifikanten Aktivitätsverlust.

Formulierungen enthaltend Fibrinogen oder Fibrinogen/F XIII

Formulierungen analog dem Stand der Technik

1. 0,05 Mol/l NaCl, 1,5 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,12 Mol/l L-Arginin, 320 mMol/l AMCA, pH 7,4
2. 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 1% Glycin, 2% Nicotinamid, 1.000 KIE/ml Aprotinin, pH 7,5
3. 0,15 M NaCl, 0,28 Mol/l L-Arginin, 1.000 KIE/ml Aprotinin, pH 7,0
4. 0,15 M NaCl, 0,5 M Harnstoff, 1.000 KIE/ml Aprotinin.

Erfindungsgemäße Formulierungen

5. 6 mg/ml Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,12 Mol/l L-Arginin, pH 7,4
6. 6 mg/ml Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,12 Mol/l L-Arginin, 0,14 Mol/l Citrullin, pH 7,4
7. 6 mg/ml Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,095 Mol/l L-Arginin, 80 mMol/l EACA, pH 7,4
8. 6 mg/ml Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,095 Mol/l L-Arginin, 320 mM EACA, pH 7,4
9. 0,15 Mol/l NaCl, 6 mg/ml Ca₃-Citrat × 2 H₂O, 0,12 Mol/l L-Arginin, 0,14 Mol/l Citrullin, pH 7,5
10. 6 mg/ml Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,12 Mol/l L-Arginin, 0,14 Mol/l Citrullin, 80 mMol/l EACA, pH 7,4
11. 0,15 Mol/l NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,12 Mol/l L-Arginin, 0,14 Mol/l Citrullin, 320 mMol/l EACA, pH 7,0
12. 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, pH 7,4
13. 3 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 80 mM EACA, pH 7,0
14. 0,15 M NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 1.000 KIE/ml Aprotinin, pH 7,0
15. 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin x HCl, 80 mMol/l EACA, pH 7,5
16. 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin x HCl, 4% Mannit, 80 mMol/l EACA, pH 7,5
17. 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin x HCl, 8% Mannit, 80 mMol/l EACA, pH 7,5

18. 0,15 Mol/l NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 80 mMol/l EACA, pH 7,5
19. 0,15 Mol/l NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 80 mMol/l EACA, pH 7,5
20. 0,15 Mol/l NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 80 mMol/l EACA, pH 7,5
21. 0,15 Mol/l NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 80 mMol/l EACA, pH 7,5
22. 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 320 mMol/l Lys, pH 7,0
23. 0,15 Mol/l NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 1% Milchsäure, 1.000 KIE/ml Aprotinin, pH 7,5
24. 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,047 Mol/l L-Arginin, 1% Nicotinamid, 80 mMol/l EACA, pH 7,5
25. 0,15 Mol/l NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 80 mMol/l EACA, pH 7,5
26. 0,15 Mol/l NaCl, 6 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 0,24 Mol/l L-Arginin, 80 mMol/l EACA, pH 7,5

DE 198 53 033 A 1

Formulierungen mit F XIII als Einzelkomponente

27. 2,92 g/l NaCl, 1,47 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 3 g/l L-Arginin, pH 7,4
28. 5,88 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, pH 7,4
- 5 29. 0,15 M NaCl, 5,88 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, pH 7,4
30. 2,92 g/l NaCl, 1,47 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, pH 7,4
31. 10 mMol/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 1% Gly, pH 7,4
32. 1% His, 2,5% Saccharose
33. 5,88 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 2% Mannit, pH 7,4
- 10 34. 5,88 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 5% L-Arginin, pH 7,4
35. 50 mMol/l Glycylglycin, 2% Mannit, pH 7,4
36. 5,88 g/l Na₃-Citrat × 2 H₂O, 1% HSA, pH 7,4
37. 5 mMol/l EDTA, 50 mMol/l Tris x HCl, pH 7,4

Tabelle 1a

Stabilität von Fibrinogen bzw. Fibrinogen/F XIII in verschiedenen Formulierungen bei 4°C

Beurteilung Viskosität (nach dem Auftauen)

Ansatz Nr.											
Lagerzeit (M)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0,5	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	
1	2	2	1	1	1	1	1	3	1	1	
3	2	3	1	1	1	1	1	4	1	1	2
6		4	1	1		1	2	4	1	1	3
9		nd	1	1					1		
12		nd	1	1					1		

1=geringe Viskosität, 2=mittlere Viskosität, 3=hohe Viskosität, 4=fest

Fibrinogen (g/l)

Ansatz Nr.											
Lagerzeit (M)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0	77	94	100	96	75	79	78	72	81	80	74
0,5	81	92	106	96	73	74	82	78	nd	73	81
1	74	88	110	93	69	72	85	78	75	76	85
3	74	90	111	94	67	73	81	nd	77	73	75
6		94	97	94		69	72	nd	70	73	78
9		nd	98	81					56		
12		nd	93	85					39		

DE 198 53 033 A 1

F XIII (E/ml)

Ansatz Nr.											
Lagerzeit (M)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0	60	60	79	75	60	60	61	43	69	59	80
0,5	64	56	58	61	59	60	61	44		60	81
1	82	52	58	61	60	58	59	43	64	59	79
3	60	48	50	58	57	56	61	nd	62	56	74
6		50	39	50		57	55	nd	55	58	56
9		nd	33	49					58		
12		nd	31	52					55		

nd=nicht bestimmt

Tabelle 1b

Stabilität von Fibrinogen bzw. Fibrinogen/ F XIII in verschiedenen Formulierungen bei -20°C

Beurteilung Viskosität (nach dem Auftauen)

Ansatz Nr.											
Lagerzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0	1	1	nd	nd	1	1	1	1	1	1	1
0,5	1	1	nd	nd	nd	1	1	1	1	1	1
1	1	1	nd	nd	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	nd	nd	1	1	1	1	1	1	1
6		1	nd	nd		1	1	1	1	1	1
9		1	nd	nd				1	1		
12		1	nd	nd					1		

1=geringe Viskosität, 2=mittlere Viskosität, 3=hohe Viskosität, 4=fest

DE 198 53 033 A 1

Fibrinogen (g/l)

Ansatz Nr.											
Laufzeit (M)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0	77	94	nd	nd	75	79	78	72	81	80	74
0,5	80	95	nd	nd	nd	78	78	75	81	79	75
1	75	89	nd	nd	74	79	79	76	78	74	78
3	80	94	nd	nd	74	81	89	76	84	81	79
6		95	nd	nd		84	90	70	69	82	85
9		96	nd	nd				74	70		
12		95	nd	nd					62		

nd=nicht bestimmt

F XIII (E/ml)

Ansatz Nr.											
Laufzeit (M)	1	2	3	4	5	6	7	8	8	10	11
0	60	60	nd	nd	60	60	61	43	69	59	60
0,5	53	18	nd	nd	nd	59	66	40	61	60	75
1	39	5	nd	nd	60	61	62	46	54	56	74
3	21	3	nd	nd	59	59	65	42	33	58	77
6		3	nd	nd		59	62	34	15	57	71
9		nd	nd	nd				41	6		
12		nd	nd	nd							

nd=nicht bestimmt

Tabell Stabilität von Fibrinogen bzw. Fibrinogen/F XIII in verschiedenen Formulierungen bei 4°C

Beurteilung Viskosität (nach dem Auftauen)

Ansatz Nr.																
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
1) Lager																
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	84	1	1	
0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	nd	1	1	
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			4	84	1	1	
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1			4	93	1	1	
6	1		1	1	1	1	1	1	1			4	89	1	1	
9			1	1	2	1	1	1	1			4	80	1	1	
12			1	1	4	1	1	1	1			4	83	1	1	

1=geringer Viskosität, 2=mittlere Viskosität, 3=hohe Viskosität, 4=fest

nd=nicht bestimmt

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55

Fibrinogen (g/l)

Ansatz Nr.															
Lagerzeit (M)	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
0	67	91	107	80	88	51	79	116	125	91	90	89	1	115	70
0,5	67	91	99	78	82	50	78	109	114	84	86	89	nd	112	71
1	67	86	100	76	87	52	72	117	117			95	1	110	67
3	62	82	93	72	87	57	78	114	108			-	1	96	66
6	55		84	77	83	60	80	107	103			-	1	89	61
9			94	71	81	57	86	114	110			-	1	79	50
12			82	65	74	49	74	100	97			-	2	73	50

F XIII (E

Ansatz Nr.																		
Laufzeit	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26			
0	48	6,5	55	47	50	30	44	59	59	6,5	7,5	51	49	68	42			
0,5	49	5,6	44	42	46	28	40	53	55	4,5	6,3	44	nd	65	39			
1	49	8,7	44	36	39	25	38	55	55			47	46	57	36			
3	42	5,5	41	32	36	24	35	47	46			-	48	48	32			
6	39		35	29	32	23	33	41	40			-	47	43	28			
9			33	29	28	20	34	40	37			-	41	40	26			
12			34	26	25	19	31	34	34			-	43	42	28			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 2b: Stabilität von Fibrinogen bzw. Fibrinogen/F XIII in verschiedenen Formulierungen bei -20°C

Beurteilung Viskosität (nach dem Auftauen)

Ansatz Nr.															
Laufzeit (M)	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
0	1	nd	1	1	1	1	1	1	1	nd	nd	1	1	1	1
0,5	1		1	1	1	1	1	1	1			1	nd	1	1
1	1		1	1	1	1	1	1	1			1	1	1	1
3	1		1	1	1	1	1	1	1			1	1	nd	nd
6	1		1	1	1	1	1	1	1			1	1	nd	nd
9			1	1	1	1	1	1	1			1	1	nd	nd
12			1	1	1	1	1	1	1			1	1	nd	nd

1=geringe Viskosität, 2=mittlere Viskosität, 3=hohe Viskosität, 4=fest

Fibrinogen

Ansatz Nr.															
Laufzeit t	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
0	67	nd	107	80	88	51	79	116	125	nd	nd	89	84	115	70
0,5	65		103	80	86	51	76	105	108			88	nd	104	66
1	68		101	79	87	50	79	115	116			88	75	108	68
3	63		91	75	85	48	73	113	116			87	84	98	63
3	63		91	78	90	50	71	115	115			92	84	100	62
9			92	76	86	51	69	106	99			91	82	88	55
12			90	74	89	50	69	98	100			82	82	80	51

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

F XIII (E/ml)

Ansatz Nr.																
Laufzeit (M)	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
0	48	nd	55	47	50	30	44	59	59	nd	nd	81	49	68	42	
0,5	41		0,9	31	47	4	<1	2,5	3,5			47	nd	4	y1	
1	34		<1	22	39	<1	<1	<1	<1			46	23	<1	<1	
3	20		<1	11	33	<1	<1	nd	nd			44	16	nd	nd	
6	8		nd	4	26	<1	<1	nd	nd			47	9			
9			nd	2	23	<1	nd	nd	nd			45	5			
12			nd	2	21	<1	nd	nd	nd			43	5			

Tabelle 3 Stabilität von F XIII in verschiedenen Formulierungen bei 4°C und 20 bis 25°C

F XIII-Aktivität bei 4°C (E/ml)

Ansatz Nr.											
	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
Laufzeit (h)											
0	130	130	131	109	146	125	120	129	122	119	84
0,5	117	122	126	nd	nd	138	nd	116	nd	nd	nd
1	124	122	128	139	140	125	125	123	114	120	64
3	137	131	137			135		128			
6											
9											
12											

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

F XIII-Aktivität bei 20 bis 25°C (E/ml)

Ansatz Nr.													
Laufzeit (M)	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37		
0	130	130	131	109	146	125	120	129	122	118	84		
0,5	125	125	129	nd	nd	129	nd	122	nd	nd	nd		
1	132	131	130	134	149	123	126	130	128	123	87		
3	127	126	137			131		129					
6													
9													
12													

1. Stabilisierte, im wesentlichen fibrinogenfreie und im flüssigen Zustand lagerfähige Proteinzubereitung, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie den Blutgerinnungsfaktor XIII zusammen mit
 - a) einem physiologisch verträglichen Salz einer organischen Di- oder Tricarbonsäure, insbesondere der Zitronensäure, und
 - b) weiteren üblichen Stabilisatoren für den Faktor XIII enthält.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als weitere übliche Stabilisatoren
 - a) ein Mono- oder Disaccharid oder einen Zuckeralkohol und/oder
 - b) eine Aminosäure aus der Gruppe Glycin, Glycylglycin, Alanin, Cystein, Histidin, Glutamin oder einem physiologisch verträglichen Salz der Glutamin- oder Asparaginsäure enthält.
3. Stabilisierte, flüssige Proteinzubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie Fibrinogen zusammen mit einer die Fibrinogenaggregation verhandelnden oder verhandelnden, in einer Menge von weniger als 0,28 Moll zugesetzten chaotropen Substanz enthält.
4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als eine die Fibrinogenaggregation verhandelnde oder verhandelnde Substanz eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Arginin, Guanidin, Harnstoff, Citrullin, Nicotinamid oder ihren Mischungen verwendet wird.
5. Zubereitung nach den Ansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Antifibrinolytikum ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aprotinin, Lysin, p-Aminocapronsäure (EACA), p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze oder Derivate enthält.
6. Zubereitung nach den Ansprüchen 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich als Stabilisator
 - a) ein physiologisch verträgliches Salz einer organischen Carbonsäure, insbesondere der Zitronensäure oder der Milchsäure, oder
 - b) eine oder mehrere Aminosäuren oder
 - c) ein Mono- oder Disaccharid oder
 - d) einen Zuckeralkohol
 oder eine ihrer Mischungen enthält.
7. Stabilisierte, tiefgefrorene und nach dem Auftauen für mehr als vier Wochen stabile Proteinzubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie Fibrinogen zusammen mit einer die Fibrinogenaggregation nach dem Auftauen verhandelnden oder verhandelnden, in einer Menge von weniger als 0,28 Mol/l zugesetzten, chaotropen Substanz enthält.
8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als eine die Fibrinogenaggregation verhandelnde oder verhandelnde Substanz eine chaotrope Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Arginin, Guanidin, Harnstoff, Citrullin, Nicotinamid oder ihren Mischungen verwendet wird.
9. Zubereitung nach den Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Antifibrinolytikum ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aprotinin, Lysin, p-Aminocapronsäure (EACA), p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze oder Derivate enthält.
10. Zubereitung nach den Ansprüchen 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich als Stabilisator
 - a) ein physiologisch verträgliches Salz einer organischen Carbonsäure, insbesondere der Zitronensäure oder der Milchsäure, oder
 - b) eine oder mehrere Aminosäuren oder
 - c) ein Mono- oder Disaccharid oder
 - d) einen Zuckeralkohol
 oder eine ihrer Mischungen enthält.
11. Zubereitung nach den Ansprüchen 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass ihr Gehalt an wasserlöslichem, anorganischem Salz <100 mMol/l, vorzugsweise <50 mMol/l beträgt.
12. Zubereitungen nach den Ansprüchen 3 bis 6 und 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben Fibrinogen noch den aus dem Ausgangsmaterial stammenden Faktor XIII enthalten.
13. Zubereitungen nach den Ansprüchen 3 bis 6 und 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben dem Fibrinogen und dem Faktor XIII noch weitere Plasmaproteine enthalten.
14. Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Mischung mit den Zubereitungen der Ansprüche 3 bis 6 und 7 bis 13 vorliegen.
15. Gewebekleber, dadurch gekennzeichnet, dass er aus drei voneinander getrennten Komponenten besteht, nämlich
 - a) der den stabilisierten Faktor XIII enthaltenden Zubereitung gemäß den Ansprüchen 1 und 2,
 - b) der das stabilisierte Fibrinogen enthaltenden Zubereitung gemäß den Ansprüchen 3 bis 6 und 7 bis 13 sowie
 - c) einer Thrombin enthaltenden Zubereitung,
 die in einer zur gemeinsamen Anwendung vorbereiteten Verpackungseinheit bereitgestellt werden.
16. Zubereitungen gemäß Anspruch 1 bis 15, die in einer zur gemeinsamen Anwendung vorbereiteten Verpackungseinheit bereitgestellt werden.
17. Verwendung der Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Einzelkomponenten parenteral oder topisch zur therapeutischen Behandlung eingesetzt werden.

- Leerseite -